

УДК: 616.8-089+615.2

DOI: 10.55359/2782-3296.2023.81.14.016

20-ЛЕТНИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА L-ЛИЗИНА ЭСЦИНАТА У ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЯ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОЙ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Городник Г.А.¹, Андропова И.А.¹, Билошапка В.А.¹, Герасименко А.С.²,
Ребковец И.И.²

¹Государственная образовательная организация высшего профессионального образования "Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького", г. Донецк; ДНР

²Донецкое клинической территориальной медицинское объединение; г. Донецк; ДНР

Резюме. Представлены результаты двадцатилетнего опыта применения препарата L-лизина эсцинат в результате обследования более 1 200 пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой или мозговым инсультом. Сделаны выводы о эффективности применения препарата у данной категории пациентов в качестве базового препарата для первичной нейропротекции: доказано значимое снижение уровня неврологического дефицита после трех суток лечения, уровня дезорганизации ЭЭГ–паттерна, оптимизация параметров УЗ ТКДГ сосудов головного мозга, воздействие на нейроглиальную, ГАМК- и глутаматергическую нейромедиаторную активность ЦНС.

Ключевые слова: *тяжелая черепно-мозговая травма, мозговой инсульт, первичная нейропротекция, L-лизина эсцинат*

20-YEAR EXPERIENCE IN THE USE OF THE DRUG L-LYSINE ESCINATE IN PATIENTS OF THE DEPARTMENT OF NEUROSURGICAL INTENSIVE CARE

Gorodnik G.A.¹, Andronova I.A.¹, Biloshapka V.A.¹, Gerasimenko A.S.²,
Rebkovets I.I.²

¹State educational organization of higher professional education "Donetsk National Medical University named after M.Gorky", Donetsk; DNR

²Donets Clinical Territorial Medical Association; Donetsk; DNR

Summary: The results of twenty years of experience in the use of the drug L-lysine escinate as a result of examination of more than 1,200 patients with severe traumatic brain injury or cerebral stroke are presented. Conclusions have been made about the effectiveness of the drug in this category of patients as a basic drug for primary neuroprotection: a significant decrease in the level of neurological deficit after three days of treatment, the level of disorganization of the EEG pattern, optimization of parameters of ultrasound TCDG of cerebral vessels, effects on neuroglial, GABA- and glutamatergic neurotransmitter activity of the central nervous system.

Key words: *severe traumatic brain injury, cerebral stroke, primary neuroprotection, L-lysine escinate*

ВСТУПЛЕНИЕ

Еще в прошлом XX столетии произошла эволюция концепций механизмов повреждения и лечения острого ишемического инсульта, травмы мозга и постгипоксической (постаноксической) энцефалопатии вообще [7, 27].

Современные данные о патофизиологии ишемического и травматического повреждения мозга свидетельствуют о патогенетическом единстве механизмов клеточного повреждения при любой острой церебральной недостаточности (ОЦН), что обусловлено обязательно возникающей тканевой ишемией [7].

В последнее время все большее внимание уделяется изучению реакции глиальных клеток на повреждающий фактор (травму, ишемию, кровоизлияние) с развитием дисбаланса цитокинов, локальной (на уровне ЦНС) воспалительной реакции, ведущей к повреждению нейронов, гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и нарушениям микроциркуляции [11, 12].

Гиперактивность системы NMDA-рецепторов, оксидативный стресс, также, как и продукция провоспалительных цитокинов глиальными клетками являются основными патогенетическими направлениями формирования отека мозга и индуцирования процессов апоптоза нейронов [4, 8].

Основные направления нейропротекции включают профилактику и терапию вторичного поражения головного мозга [7], в том числе и с воздействием на глиальные клетки и блокада локальной воспалительной реакции на уровне ЦНС и профилактикой, и блокадой апоптоза нейронов и нейроглии.

Установлено, что в зависимости от выраженности реакции клеток микроглии, характера пускового стимула и ряда локальных факторов эта реакция может, как способствовать защите и репарации

нервных клеток, так и становиться основой повреждения мозговой ткани. Вероятно, именно клетки микроглии начинают каскад событий, ведущих к вторичному поражению ЦНС. Нарушения в гомеостазе ЦНС ведут к локальной активации микроглии, и этот процесс направлен на изоляцию патологического процесса от окружающих интактных тканей. Расположенные вокруг, здоровые или минимально поврежденные нервные клетки, могут повреждаться высокоактивными молекулами, высвобождаемыми активированной микроглией. В частности, микроглия может в большом количестве синтезировать простагоиды, образующиеся из арахидоновой кислоты по циклооксигеназному пути, и оксида азота (NO), который синтезируется из аргинина при помощи индуцибельной NO-синтазы (iNOS). [4, 25, 26].

Уровень трофического обеспечения вещества мозга влияет на механизмы некротических и репаративных процессов. Даже при сформировавшемся очаге ишемии высокий уровень трофического обеспечения способствует регрессу неврологического дефицита. Для вторичной нейропротекции необходима стимуляция окислительно-восстановительных процессов, которая возможна только на фоне улучшения микроциркуляции в ишемизированных зонах [7].

Недостаточно эффективное лечение тяжелой ЧМТ, мозгового инсульта и глобальной ишемии мозга требует пересмотра стратегии нейропротекторной терапии: «первичная» нейропротекция должна быть направлена в первую очередь на восстановление реологических свойств крови, микроциркуляции, эндотелиальной дисфункции, функционального состояния нейроглии и ГЭБ, то есть на участки белого вещества, а не серого. А после этого осуществляется «вторичная» нейропротекция, влияющая в основном на нейронит [3, 15].

Базовым и ключевым препаратом для реализации данной стратегии с нашей точки зрения, подтвержденной опытом работы, является препарат L-лизина эсцинат, который широко применяется почти 30 лет для лечения посттравматических и послеоперационных отеков. В России он был зарегистрирован в качестве лекарственного средства только в 2011 г [10].

Созданный на Украине инъекционный препарат - L-лизина эсцинат имеет принципиально иной механизм противоотечного действия по сравнению с осмотическими диуретиками и салуретиками. Он связан со способностью препарата защищать гликозаминогликаны в стенках микрососудов и окружающей их соединительной ткани от разрушения лизосомальными гидролазами, нормализуя, таким образом, повышенную сосудисто-тканевую проницаемость. L-лизина эсцинат способен повышать тонус вен, уменьшать застой венозной крови, улучшать артериальный и венозный кровотоки в микроциркуляторном русле, оказывать мембраностабилизирующий эффект. L-лизин эсцинат поддерживает в интактном состоянии эндотелий в условиях венозного стаза, предупреждает рекрутирование, адгезию и активацию нейтрофилов. Он выступает в роли антагониста медиаторов воспаления, прежде всего, в клетках капилляров и нейроглии. Антиэкссудативные и капилляроукрепляющие свойства L-лизин эсцината обуславливают возможность его применения при отеках мозга как травматического, так и ишемического генеза [22].

Выявленные положительные реологические, гемодинамические и осмотические качества растворов многоатомных спиртов в комплексе с L-лизина эсцинатом при лечении пациентов с острой церебральной недостаточностью могут рассматриваться как нейропротективные за счет эффективного восстановления кровоснабжения

пораженных участков головного мозга, активного удаления токсических метаболитов и эффективного купирования явлений отека головного мозга [8].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Представить результаты двадцатилетнего применения препарата L-лизина эсцината у пациентов нейрохирургического отделения интенсивной терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Коллектив кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний факультета интернатуры и последипломного образования Донецкого национального медицинского университета имени М. Горького, г. Донецк (в настоящее время ГОО ВПО «ДОННМУ им. М. Горького») совместно с врачами отделения нейрохирургической интенсивной терапии Донецкого клинического территориального медицинского объединения (ДОК ТМО) применяет препарат с 2001 года, практически с первого дня его появления на украинском фармакологическом рынке. Первые результаты исследований эффективности препарата L-лизина эсцината представлены нашим коллективом уже в 2003 году [13; 16; 17].

Только за первые 10 лет - период с 2003 по 2013 гг – было обследовано 552 пациента с тяжелой ЧМТ и 204 пациента с ОНМК (как ишемический (144 человека), так и геморрагический (60 больных) инсульт), которые, в дополнение к комплексу терапии по принятому в Украине стандартному протоколу [1], получали 0,1% раствор L-лизина-эсцината с момента поступления в отделение два раза в сутки с интервалом в 12 часов по 10 мл или 5 мл в разведении на 20 мл 0,9% хлорида натрия внутривенно медленно [2].

Использовали клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования.

Оценивали клинические формы расстройств сознания (Коновалов А.Н. и соавт., 1994) глубину коматозного

состояния пациентов определяли с помощью шкалы ком Глазго (ШКГ), Скандинавской шкалы инсультов (СШИ) (укороченный вариант) [7]. Больным проводили компьютерную томографию головного мозга (аппарат СТ-9000 фирмы “Дженерал Электрик” (США)); ультразвуковую транскраниальную доплерографию аппаратом DWL EZ-Dop V2.1 (Germany).

Регистрацию биопотенциалов мозга осуществляли с помощью электроэнцефалографов, таких как: электроэнцефалограф фирмы Medicor, нейрофизиологический комплекс “DX-32” (г. Харьков), нейрофизиологическая система Nihon Kohden Corporation EEG-1200K.

ЭЭГ-исследования проводились за 30 минут до введения и через 15, 30 и 60 минут после введения раствора L-лизина эсцината внутривенно (в подключичный катетер). Изучали количественные ЭЭГ показатели межполушарной когерентности (МПКГ, %), внутриполушарной когерентности (ВПКГ, %) и абсолютной спектральной мощности (АСМ, мкВ/√Гц) для частотных диапазонов ЭЭГ: δ - (1-4 Гц), θ - (5-7 Гц), α - (8-12 Гц), α_1 - (9-11 Гц), β_1 - (13-20 Гц), β_2 - (20-30 Гц). Для объективизации оценки ЭЭГ использовали метод интегрального количественного анализа ЭЭГ-паттерна [7, 8] с вычислением интегральных коэффициентов (ИК), позволяющих определить значимость отдельных частотных спектров ЭЭГ в формировании целостного паттерна ЭЭГ [7, 8].

Реактивность мозга оценивали по изменению абсолютной спектр-мощности и интегральных коэффициентов с учетом особенностей МПКГ на основании классификации типов реакций ЦНС на фармакологическое воздействие [7]. Все полученные данные обрабатывались с использованием методов математической статистики с применением корреляционного анализа [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В 2006-2008 гг. [2, 8] на основании обследований 102 пациентов (50 женщин и 52 мужчины) в возрасте от 16-и до 65-и лет, находившихся в *нейрореанимационном отделении* Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения (ДОКТМО) в острейшем восстановительном периоде после перенесенной тяжелой черепно-мозговой травмы (ТЧТМ – 84 пациента) и с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК – 18 больных доказали, что нарастание сочетанности альфа-ритма в обеих гемисферах (увеличение $\text{Cohmed } \alpha$ -диапазона между всеми симметричными отделами коры) через 30 мин после введения L-лизина свидетельствует об активации подкорковых генераторов этой активности, прежде всего, зрительного бугра, базальных корковых структур мозга. Снижение сочетанности дельта ритма ($\text{Coh Fr}_1\text{Fr}_2$ и $\text{Coh O}_1\text{O}_2$) через 60 мин после введения L-лизина – связано с его положительным влиянием на корковые регуляторные процессы.

В ответ на введение препарата L-лизина эсцинат возникает большое количество реакций ЦНС [2], сопровождающихся активацией низко- или, чаще, высокочастотного бета-ритма, что может свидетельствовать о восстановлении моноаминергической и глутаматергической нейротрансмиссии.

Тогда же нами были сделаны выводы, что, учитывая механизм действия препарата L-лизина эсцинат, отсутствие его непосредственного влияния на нейроны, нейропротекторный эффект данного препарата является опосредованным и связан с непосредственным восстановительным влиянием препарата на глию, сосудистый эндотелий, ГЭБ. То есть препарат L-лизина эсцинат вполне можно использовать в качестве базового препарата для первичной нейропротекции.

В 2008-2010 гг. [22] проводили на базе отделения нейрохирургической

интенсивной терапии ДОКТМО клиническое исследование 160-и пациентов в возрасте от 18 до 67 лет с острой церебральной недостаточностью (ОЦН), обусловленной тяжёлой черепно-мозговой травмой (ТЧМТ) или мозговым инсультом (МИ), с нарушениями сознания до глубокого оглушения, которые были разделены в зависимости от особенностей протокола применяемой интенсивной терапии на две группы - сопоставимые по полу, возрасту, диагнозу, уровню неврологического дефицита при

поступлении в отделение (рандомизация методом «закрытых конвертов») (табл.).

Критериями включения были: мужчины и женщины в возрасте от 20 до 70 лет с острой церебральной недостаточностью (диагноз: острый ишемический инсульт или черепно-мозговая травма). С уровнем нарушения сознания при поступлении в стационар не более 8 баллов по шкале комы Глазго и/или с состоянием по Скандинавской шкале инсультов не более 15 баллов (суммарный балл) (табл.).

Таблица

Характеристика основных групп пациентов с учетом уровней неврологического дефицита и дезорганизации ЭЭГ-паттерна по данным 1-го ИК при поступлении в отделение

Характеристика пациентов	1-я группа		2-я группа	
подгруппы	1а	1б	2а	2б
Клинический диагноз	ТЧМТ	МИ	ТЧМТ	МИ
Кол-во человек в подгруппе	40	40	40	40
Мужчины	22	20	21	12
Женщины	18	20	19	28
Возраст, годы (Me±95%ДИ)*	33 (28-49)	41 (30-69)	37 (29-56)	45 (27-70)
Баллы по ШКГ (Me±95%ДИ)*	7,5(6 - 9)	9(8 - 10)	7(6 - 8)	9(8 - 10)
Баллы по СШИ (Me±95%ДИ)*	-	4 (2 - 10)	-	3 (2 - 8)
Уровень 1-го ЭЭГ-ИК (($\delta + \theta + \beta_1$) / ($\alpha + \beta_2$)) (Me±95%ДИ)*	4,2 (3,6-5,7)	2,9 (2,4-3,8)	3,8 (3-4,2)	3,0 (2,4-3,7)

Примечание: * - статистические данные представлены: Медиана ± 95% Доверительного интервала; # - выявлены значимые различия при множественных сравнениях (критерий Данна); ШКГ – шкала ком Глазго; СШИ – скандинавская шкала инсультов; ЭЭГ-ИК – интегральный коэффициент, включает данные абсолютной спектральной мощности ЭЭГ-диапазонов

Первая группа пациентов, получала интенсивную терапию по стандартному протоколу [1]. Вторая группа пациентов, получала интенсивную терапию по стандартному протоколу с дополнительным включением в комплекс лечения препарата L-лизина эсцинат, который назначали по следующей схеме: препарат вводится с момента поступления

два раза в сутки с интервалом в 12 часов по 10 мл в разведении на 20 мл 0,9% хлорида натрия внутривенно медленно. Длительность лечения препаратом составляла 10 суток. В исследуемых группах больных с ишемическим инсультом тромболизис (внутривенный, внутриартериальный) не применялся.

При обследовании пациентов был применен новый методический подход к обработке компьютерограмм (КТ), где четко определены границы пяти зон мозга - зоны ликвора (ЗЛ), зоны отека (ЗО), зоны белого вещества (ЗБ), зоны серого вещества (ЗС) и зоны гиперемии (ЗГ), характеризующих все компоненты внутричерепного содержимого [5].

В результате проведенного исследования было установлено, что в подгруппах пациентов с ТЧМТ (подгруппа 1а) и МИ (подгруппа 1б), получавших терапию по стандартному протоколу, при оценке сознания по ШКГ и СШИ снижение ($p < 0,05$) уровня неврологического дефицита было выявлено только после третьих суток лечения (рис. 1).

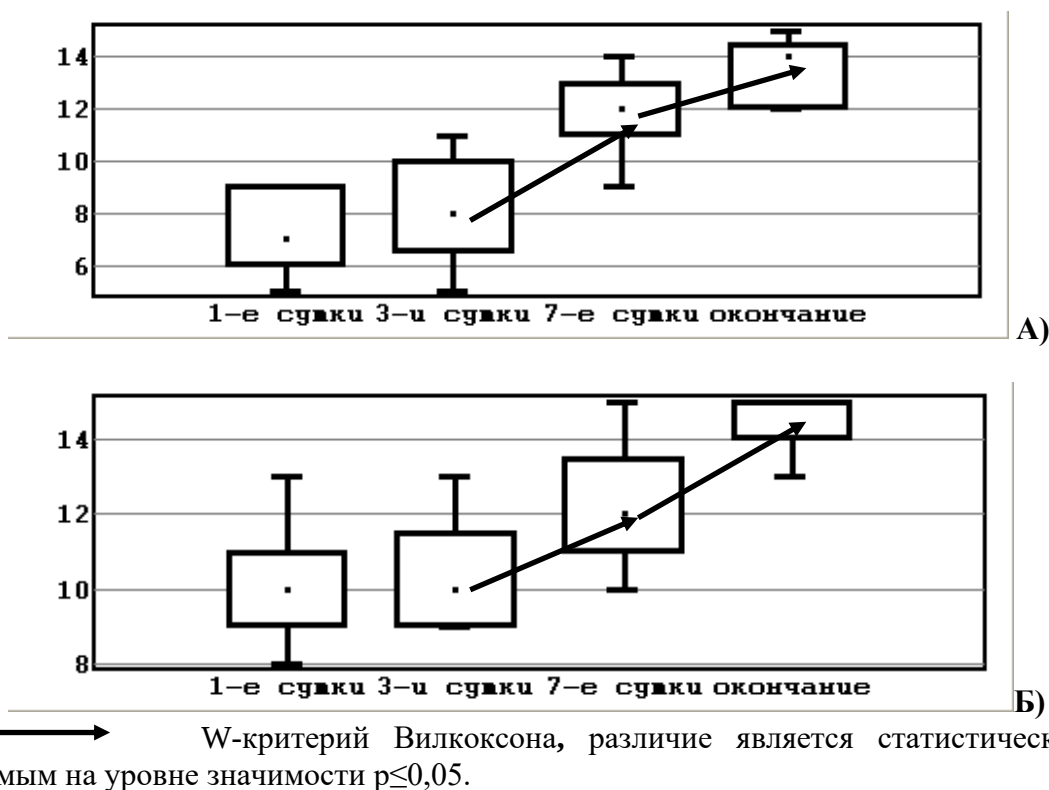
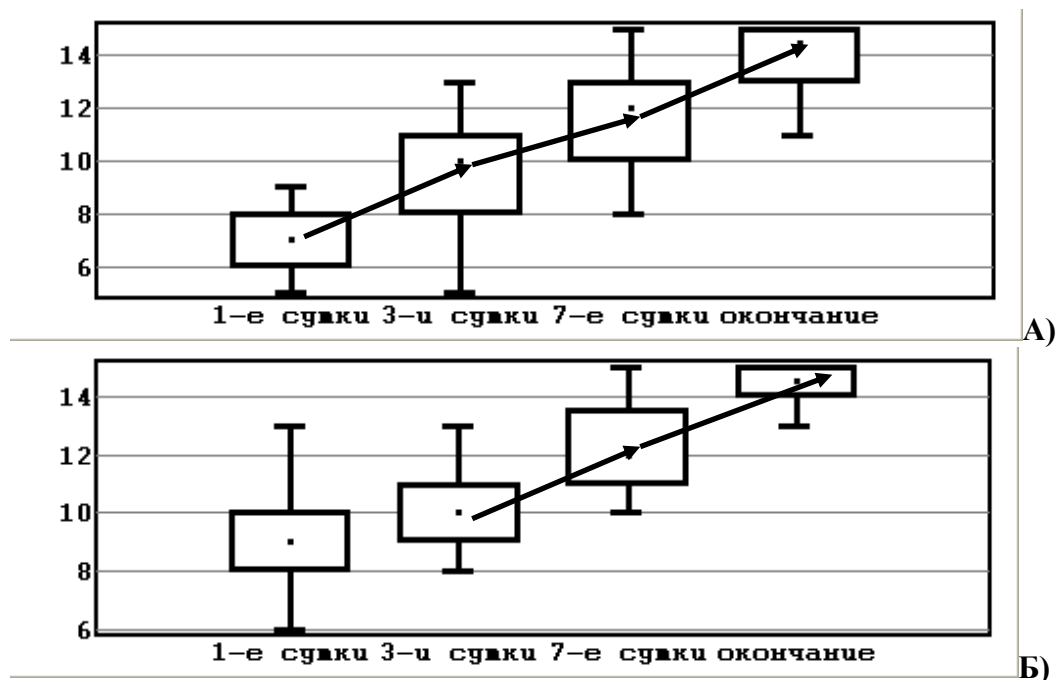


Рисунок 1 – Изменения уровней нарушения сознания по шкале ком Глазго (баллы) у пациентов с ТЧМТ подгруппы 1а (А) и больных с МИ подгруппы 1б (Б) за весь период исследования

У пациентов с ТЧМТ подгруппы 2а (рис. 2), которые в дополнение к стандартному протоколу получали препарат L-лизина эсцинат, было выявлено достоверное увеличение ($p < 0,05$) уровня сознания при оценке по ШКГ уже после третьих суток терапии. Причем, уровень сознания при балльной оценке продолжал повышаться ($p < 0,05$) к 7-м суткам.

У пациентов с мозговым инсультом подгруппы 2б (рис. 2), которые в дополнение к стандартному протоколу получали препарат L-лизина эсцинат, было выявлено достоверное увеличение ($p < 0,05$) уровня сознания при оценке по ШКГ после третьих суток терапии. Но наиболее выраженный рост ($p < 0,05$) уровня сознания при балльной оценке был зафиксирован после 7-х суток терапии (рис. 2).



→ W-критерий Вилкоксона, различие является статистически значимым на уровне значимости $p \leq 0,05$.

Рисунок 2 – Изменения уровней нарушения сознания по шкале ком Глазго (баллы) у пациентов с ТЧМТ подгруппы 2а (А) и больных с МИ подгруппы 2б (Б) за период исследования

Уровень нарушения сознания пациентов с ТЧМТ и МИ во многом был связан со степенью выраженности процессов отека-набухания головного мозга. В результате компьютерного томографического исследования была проведена диагностика отека-набухания головного мозга с оценкой изменений состояния компонентов внутримозгового содержимого, у пострадавших с тяжелой ЧМТ и МИ [5].

Обследование показало, что в 31,2% случаев ЧМТ по данным КТ исследования определялось значительное увеличение объема внеклеточного пространства мозга с равномерной гидратацией серого и белого вещества, снижением кровенаполнения мозговой ткани, что в

подавляющем числе наблюдений сочеталась с расширением ликворной системы (ЗЛ). При таком сочетании изменений компонентов внутримозгового содержимого, характеризующих функциональное состояние головного мозга, диагностировали отек-набухание белого и серого вещества с редукцией мозгового кровотока [6]. При этом отмечалось увеличение зоны отека (ЗО) до $19,67 \pm 2,56$ % и увеличение зоны белого вещества (ЗБ) до $39,54 \pm 0,90$ % к объему мозга. Значения зоны серого вещества (ЗС) и зоны гиперемии (ЗГ) к объему мозга снижались соответственно до $26,17 \pm 2,24$ % и $9,85 \pm 0,98$ %. (рис. 3 и рис. 4).

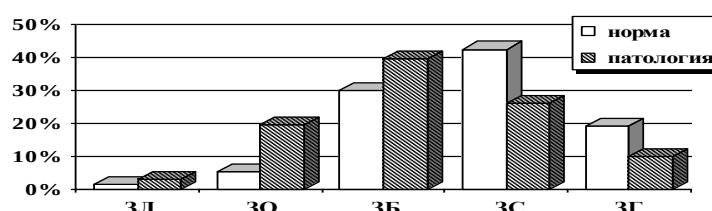


Рисунок 3 – Диаграмма - у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой (отек-набухание белого и серого вещества с редукцией мозгового кровотока)



Рисунок 4 – КТ больной В. Диагноз: тяжелая сочетанная черепно-мозговая травма. Отек и набухание белого и серого вещества с редукцией мозгового кровотока

При проведении КТ у 37,5% диагностировали отек-набухание серого вещества с редукцией мозгового кровотока [5]. У 12,5% больных с тяжелой ЧМТ определялось увеличение объема внеклеточного пространства мозга со значительной гидратацией белого вещества при отсутствии гидратации серого вещества, что сопровождалось повышением кровенаполнения мозговой ткани и в большинстве наблюдений сочеталась с расширением ликворной системы. Диагностировали отек-набухание белого вещества с повышением мозгового кровотока [5]. У 6,25% больных диагностировали отек-набухание серого вещества, повышение его кровенаполнения с явлениями вазопареза, стаза и общей редукцией кровотока.

При проведении КТ исследования у 12,5% пациентов диагностировали отек-набухание белого и серого вещества с преимущественным отеком серого вещества и редукцией мозгового кровотока.

Перенесенная гипоксия и ишемия ткани головного мозга у обследуемых больных с ОЦН, осложнившиеся развитием отека-набухания, привели к выраженной дезорганизации электрической активности мозга.

До начала терапии значения 1-го $((\delta + \theta + \beta_1) / (\alpha + \beta_2))$ интегрального коэффициента (ИК) у пациентов с ЧМТ характеризовали высокий уровень дезорганизации ЭЭГ-паттерна за счет активации медленноволновых «патологических» ритмов с превалированием мощности дельта-активности при угнетении мощности альфа-диапазона. Показатели ИК у больных с МИ отражали значительный уровень дезорганизации ЭЭГ-паттерна за счет угнетения альфа-активности при умеренной активации медленноволновых «патологических» ритмов тета- и дельта-диапазонов.

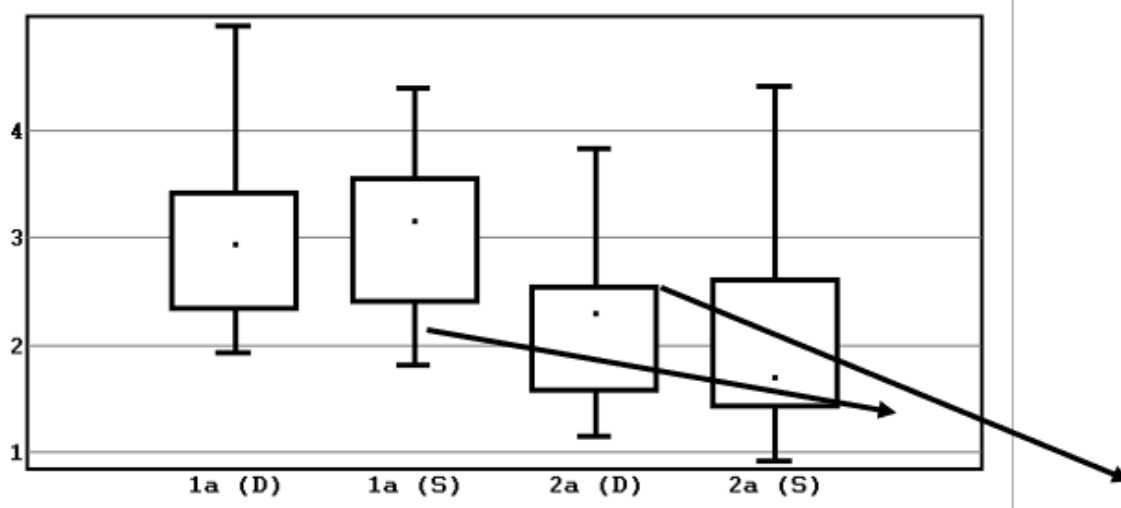
После проведенной стандартной терапии по протоколу у пациентов 1а подгруппы было выявлено снижение ($p < 0,05$) уровней 1-го ИК билатерально на 42,7-52,2%. Подобные изменения свидетельствовали о снижении дезорганизации ЭЭГ преимущественно за счет снижения активности «патологических» ритмов.

Уже после однократного применения препарата L-лизина эсцинат у пациентов 2а подгруппы было выявлено билатеральное снижение ($p < 0,05$) уровней 1-го ИК на 38,7-47,7%. Подобные изменения свидетельствовали о снижении

дезорганизации ЭЭГ за счет угнетения «патологического» дельта-ритма, и о значительной левополушарной активации «быстрого» бета- и альфа- ритмов.

После курса терапии (рис.5) при сравнении подгрупп 1а и 2а по показателям уровня 1-го ИК (W-критерий Вилкоксона) было выявлено, что: у пациентов с ЧМТ 2а подгруппы уровни 1-го коэффициента

были ниже ($p \leq 0,05$) показатели в 1а подгруппе, что свидетельствует о более быстром и выраженном снижении уровня дезорганизации ЭЭГ-паттерна (уменьшение мощности дельта- ритма при увеличении мощности альфа- диапазона) при введении в протокол лечения препарата L-лизина эсцината.

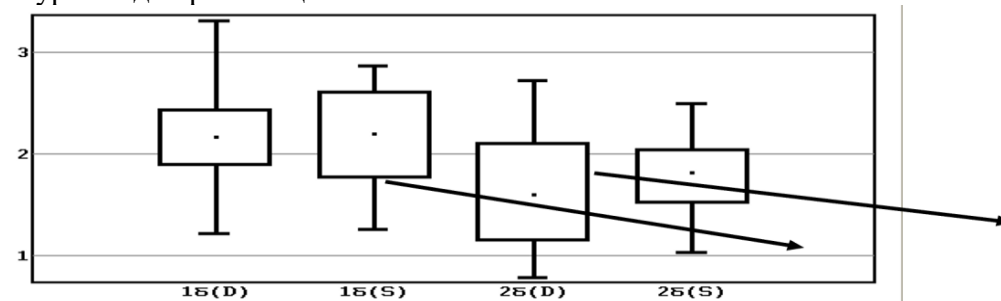


W-критерий Вилкоксона, различие является статистически значимым на уровне значимости $p \leq 0,05$

Рисунок 5 – Уровни 1-го интегрального коэффициента в правом (D) и левом (S) полушариях у больных с ЧМТ 1а и 2а подгрупп после проведенной терапии

После курса терапии (рис.6) при сравнении подгрупп 1б и 2б по показателям уровня 1-го ИК (W-критерий Вилкоксона) было выявлено, что у пациентов с ЧМТ 2б подгруппы уровни 1-го ИК были ниже ($p \leq 0,05$) показателей в 1б подгруппе, что свидетельствовало о более выраженном снижении уровня дезорганизации ЭЭГ-

паттерна (смещение пика мощности медленноволновой активности в тета-диапазон при сочетанном выраженном увеличении мощности ритмов альфа- и высокочастотного бета- диапазонов) при введении в протокол лечения препарата L-лизина эсцината.



W-критерий Вилкоксона, различие является статистически значимым на уровне значимости $p \leq 0,05$

Рисунок 6 – Уровни 1-го интегрального коэффициента в правом (D) и левом (S) полушариях у больных с МИ 1б и 2б подгрупп после проведенной терапии

Смещение частотной границы спектра ЭЭГ в область альфа-диапазона являлось признаком стабилизации паттерна с уменьшением корковой ирритации и нарастанием функциональной активности коркового уровня регуляторных систем головного мозга [7]. Такие изменения, на наш взгляд, были вызваны влияниями препарата L-лизина эсцинат на процессы клеточного и тканевого метаболизма, прежде всего энергетического и окислительного (повышение уровня АТФ на фоне снижения уровня АМФ в тканях мозга в постгипоксическом периоде, торможение окислительной модификации белка, увеличение содержания РНК – признак стимуляции биосинтетических процессов – прежде всего в глиоцитах, опосредовано - в нейронах) [12].

Рост уровня спектральной мощности высокочастотного бета-ритма, то есть повышение верхней границы мощности ЭЭГ спектра, является признаком усиления ирритации коры с одной стороны, и ЭЭГ-коррелятом активации функции внимания, с другой [7]. Кроме того, рост мощности бета-частотного диапазона коррелирует с усилением глутаматэргических возбуждающих влияний в структурах мозга [7]. Динамика β_2 -активности, таким образом, была связана не только с изменениями состояния коры, но и с функциональной активностью регуляторных подкорковых систем лимбического, диэнцефального и стволового уровней. Подобная активация систем подкоркового уровня, на наш взгляд, была обусловлена прежде всего выраженным противоотечным действием препарата L-лизина эсцинат, позволяющим уже в первые сутки после МИ и, особенно, ТЧМТ, предотвращать развитие массивного отека, компрессии и смещения структур головного мозга [8,22]. Морфоструктурная сохранность подкорковых образований являлась субстратом достаточно быстрого

функционального восстановления активности регуляторных систем мозга у пациентов с МИ и ТЧМТ, получавших дополнительно к стандартному протоколу препарат L-лизина эсцинат. Кроме того, данный препарат активно воздействует на пролиферативную активность эндотелия капилляров, как в коре головного мозга, так и в подкорковых структурах (гиппокамп и т.д.), способствуя эффективной ревазуляризации ишемически поврежденной ткани [7], что также ускорило восстановление функции коры и подкорковых систем лимбического, диэнцефального и стволового уровней у данной категории пациентов.

Интересны данные о способности препарата L-лизина эсцинат стабилизировать структуры стенки сосудов – прежде всего артериол и метартериол, в меньшей степени – сосудов среднего и крупного калибра, со снижением периваскулярного отека, как непосредственно в зоне повреждения, так и в отдаленных участках [13]. У больных с ТЧМТ и МИ 2а и 2б подгрупп данный эффект L-лизина подтверждался результатами ультразвуковой транскраниальной доплерографии сосудов головного мозга (УЗ ТКДГ): по окончании курса терапии было зафиксировано увеличение показателей скорости систолического кровотока по среднемозговому (билатерально) и основным артериям. Значения индекса пульсации и систоло-диастолического соотношения снижались ($p < 0,05$) во всех лоцируемых артериях. Не было выявлено повышения периферического сопротивления ни в одной из исследуемых артерий. Для пациентов 2а подгруппы было также характерно умеренное увеличение скорости венозного оттока в прямом венозном синусе, что свидетельствовало об улучшении флебоциркуляции и о снижении внутричерепного давления [22,23].

Таким образом, если исходный уровень нарушения сознания в обеих

группах зависел от тяжести перенесенной гипоксии, особенностей нарушения мозгового кровотока, степени выраженности отека-набухания головного мозга, дезорганизации ЭЭГ-активности, то

результаты лечения зависели от примененного протокола лечения, что отразилось на показателях летальности (рис. 7).

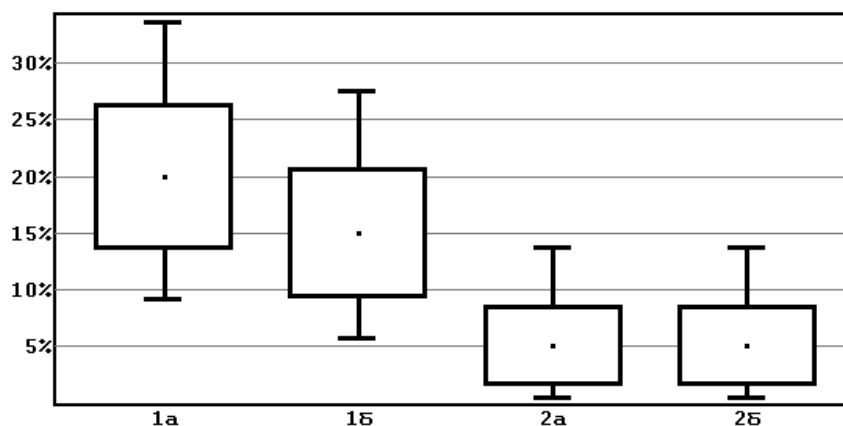


Рисунок 7 – Уровни летальности в подгруппах больных с ТЧМТ (1а и 2а) и с мозговым инсультом (1б и 2б)

В 1а ПГ D (доля) летальности с использованием углового преобразования Фишера* достигает 20,0% (9,2%-33,6%)* на уровне значимости $p=0,05$; в 2а ПГ – D=5,0% (0,5%-13,8%)* на уровне значимости $p=0,05$ (рис.7). Однако, при определении относительного риска (RR)=4,000 (0,905 – 17,682), не выявлено значимого снижения риска летальности в ПГ с применением L-лизина эсцинат (чувствительность (Se)=0,8, специфичность (Sp)=0,54).

В 1б ПГ D (доля) летальности с использованием углового преобразования Фишера* достигает 15,0% (5,8%-27,6%)* на уровне значимости $p=0,05$; в 2б ПГ – D=5,0% (0,5%-13,8%)* на уровне значимости $p=0,05$ (рис.7).. Однако, при определении относительного риска (RR)=3,000 (0,644 – 13,982), так же не выявлено значимого снижения риска летальности в ПГ с применением L-лизина эсцинат (чувствительность (Se)=0,75, специфичность (Sp)=0,53).

В 2012 году были опубликованы данные клинического, неврологического и электроэнцефалографического исследования у 95 пациентов в возрасте от

19 до 67 лет в течение 14 суток после черепно-мозговой травмы (ЧМТ). ЭЭГ-исследования проводили до введения препарата L-лизин эсцинат и через 30 минут после введения. Применяли метод логарифмических индексов параметров количественной ЭЭГ — абсолютной спектральной мощности и суммарной межполушарной когерентности [5]. При поступлении в стационар пациенты были отнесены к 4 группам по уровню нарушения сознания и по исходу ЧМТ. Статистически значимые изменения логарифмических индексов параметров количественной ЭЭГ не отмечались только в 1-й группе (неблагоприятный исход ЧМТ). Выраженность изменений логарифмических индексов абсолютной спектральной мощности и суммарной межполушарной когерентности в ответ на введение препарата L-лизина эсцината у пациентов с ЧМТ зависела от дезорганизации исходного ЭЭГ-паттерна и, соответственно, от степени функциональной сохранности корковых и подкорковых неспецифических регуляторных систем [14].

В результате проведенных исследований (2004-2012 гг) условно были

выделены несколько групп нейропротективных препаратов, при введении которых у пациентов с ОЦН различного генеза – ОНМК или тяжелой ЧМТ – были выявлены сходные изменения параметров количественной ЭЭГ.

Так, в ответ на введение препаратов L-лизина эсцината, мексидола, цитофлавина, актовегина и нимодипина [7] реакции ЦНС, характеризующиеся снижением уровня дезорганизации ЭЭГ, составляли около половины всех ЭЭГ изменений. Преобладали реакции перераспределения мощности III типа, которые связаны с морфофункциональными перестройками на корковом уровне. Практически с одинаковой частотой (30-35 % всех изменений ЭЭГ) отмечались реакции, сопровождающиеся в той или иной степени активацией низко- или, чаще, высокочастотного бета-ритма.

На основании обследований 82 больных с мозговым инсультом (МИ) различного генеза и 133 пациентов с диагнозом ЧМТ были разработаны нейросетевые модели мозгового инсульта и тяжелой черепно-мозговой травмы - созданы нейронные сети Кохонена со 680-ю нейронами (170 параметров спектр-мощности ЭЭГ-паттерна, интегральные ЭЭГ-коэффициенты и показатели когерентности для протокола записи ЭЭГ «спокойное бодрствование, фотостимуляция 2,5,10 Гц») во входном слое и четырьмя нейронами - 4 кластера - в выходном[7].

При статистическом анализе типов реакций ЦНС в 4-х группах ЭЭГ у пациентов с МИ и ЧМТ, чьи исходные ЭЭГ-параметры относились к 4-м кластерам, было выявлено, что в ответ на введение препаратов L-лизина эсцината, мексидола и актовегина их различия не являлись статистически достоверными. Т. е., характер «нейрофизиологического ответа» на фармакологическое воздействие данных препаратов не был связан с исходными ЭЭГ-параметрами и, соответственно, с уровнем

функционирования нейронов. Особенности ЭЭГ фармакоответа на данные препараты зависели от иных условий – уровня функционирования гематоэнцефалического барьера, нейроглии, состояния мозгового кровотока, выраженности отека мозга [7, 18, 19, 20, 21].

В периоде боевых действий (с 2014 г по настоящее время) L-лизина эсцинат широко применяли так же и при «военной» изолированной или сочетанной травме головного мозга. Были получены данные в результате изучения динамики в т.н. «узких» ЭЭГ-диапазонах, отражающих деятельность различных нейромедиаторных систем ЦНС [14]. Доказан выраженный ($p \leq 0,05$) нейрофармакологический «ответ» у пациентов с ТЧМТ на применение L-лизина эсцинат в диапазоне 0,5-1Гц, который отражает нейроглиальную активность ЦНС, ив диапазонах, соответствующих деятельности ГАМК-и глутаматергической нейромедиаторных систем (НС).

В рамках межведомственной НИР «Индивидуальная (персонализированная) коррекция интенсивной терапии с помощью медицинской экспертной системы у пациентов с острой и хронической церебральной недостаточностью различного генеза» с 2021 года используем созданную медицинскую экспертную систему(МЭС) [6] для оценки эффективности данного препарата у разных категорий больных (отделение нейрохирургической интенсивной терапии, отделение реанимации и интенсивной терапии, нейрохирургия, неврология и т.д.). Исследования продолжаются.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Двадцатилетний опыт применения препарата L-лизина эсцинат у различных категорий реанимационных, неврологических, нейрохирургических больных позволяет нам сделать следующие выводы:

1. Протекторный эффект L-лизина эсцината является опосредованным и связан с непосредственным восстановительным влиянием препарата на глию, сосудистый эндотелий, ГЭБ.

2. Характер «нейрофизиологического ответа» на фармакологическое воздействие препарата L-лизина эсцината не связан с исходными ЭЭГ-параметрами и, соответственно, с уровнем функционирования нейронов.

3. Особенности ЭЭГ фармакоответа на данный препарат зависят от иных условий – уровня функционирования гематоэнцефалического барьера, нейроглии, состояния мозгового кровотока, выраженности отека мозга.

4. В подгруппах пациентов с ЧМТ и МИ, получавших дополнительно к стандартному протоколу препарат L-лизина эсцинат статистически значимое снижение уровня неврологического дефицита, было выявлено после трех суток лечения.

5. Введение в протокол лечения препарата L-лизина эсцината приводит к более быстрому и выраженному снижению уровня дезорганизации ЭЭГ-паттерна.

6. Способности препарата L-лизина эсцината стабилизировать структуры стенки сосудов со снижением периваскулярного отека подтверждались результатами УЗ ТКДГ сосудов головного мозга (ускорение кровотока по СМА и ОА, отсутствие признаков роста периферического сопротивления во всех лоцируемых артериях).

7. Увеличение скорости венозного кровотока в прямом синусе свидетельствует об улучшении флобоциркуляции и о снижении внутричерепного давления у пациентов, получавших L-лизинаэсцинат.

8. Применение дополнительно к стандартному протоколу лечения тяжелой ЧМТ и МИ препарата L-лизина эсцината позволяет снизить летальности пациентов на 7,5 и 5% соответственно,

однако при определении относительного риска (RR) значимого снижения риска летальности не выявлено.

9. Доказан нейрофармакологический «ответ» у пациентов с ТЧМТ на применение L-лизина эсцинат в диапазоне 0,5-1Гц, который отражает нейроглиальную активность ЦНС, и в диапазонах, соответствующих деятельности ГАМК- и глутамат-ергической нейромедиаторных систем.

10. Препарат L-лизина эсцинат вполне можно использовать в качестве базового препарата для первичной нейропротекции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анестезиология: в 5-ти т.: Авт. Пер. с укр. / Под ред. чл.-корр. АМН Украины, д-ра мед.наук, проф. В.И. Черния, д-ра мед. наук, проф. Р.И. Новиковой. К.: Здоров'я, Т5:Перспективні напрями в анестезіології та інтенсивній терапії, 2004: 252-335.

2. Беленичев И.Ф., Черний В.И., Колесник Ю.М. и др. Рациональная нейропротекция. Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2009: 262.

3. Бельская Г.Н. Современная нейропротекция в комплексном лечении пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(10):117-122.

4. Виноградова А.В., Тучина О.П. Роль реактивной глии в модуляции нейро- и синаптогенеза in vitro. Молекулярная медицина. 2021; 19 (6): 59–64. <https://doi.org/10.29296/24999490-2021-06-10>.

5. Городник Г.А. Патогенез отека-набухания головного мозга и обоснование оптимальной фармакотерапии при тяжелой черепно-мозговой травме (клинико-экспериментальное исследование). Диссертация на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.04 – патологическая

физиология. Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького М03 Украины, Донецк, 2010: 216.

6. Городник Г.А., Назаренко К.В., Андропова И.А., Билошапка В.А., Городник К.Г., Андропова М.А. Медицинская экспертная система для индивидуальной коррекции интенсивной терапии у пациентов отделений нейрохирургической интенсивной терапии и неврологии. Журнал «Вестник неотложной и восстановительной хирургии». 2022.7(3): 56-67.

7. Нейропротекция и нейропластичность. Монография. К.: ООО «Полиграф плюс», 2014: 512.

8. Острова И. В., Аврущенко М. Ш., Голубев А. М., Голубева Н. В. Роль мозгового нейротрофического фактора BDNF и его рецептора TrkB в устойчивости нейронов гиппокампа к ишемии-реперфузии (экспериментальное исследование). GENERAL REANIMATOLOGY, 2018; 14 (6):41-50.

9. Островая Т.В., Черний В.И., Андропова И.А. Исследование нейропротекторных свойств препарата L-лизина эсцинат. Международный неврологический журнал. 3(19), 2008:41-48.

10. Парфенов В.А. Использование L-лизина эсцината при заболеваниях центральной нервной системы. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011. 3(4):99-102.

11. Патлай Н. И., Сотников Е. Б., Тучина О. П. Роль микроглиальных цитокинов в модуляции нейрогенеза во взрослом мозге. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2020. 5: 15–23. DOI: 10.17513/mjpf.13062.

12. Степанов А.С., Акулинин В.А., Мыщик А.В., Степанов С.С., Авдеев Д.Б. Нейро-глио-сосудистые комплексы головного мозга после острой ишемии. Общая реаниматология. 2017;13(6):6-

17. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2017-6-6-17>.

13. Черний В.И. и др. Применение препарата L-лизина эсцинат в нейрохирургии, неврологии, травматологии и ортопедии. К., 2004: 33.

14. Черний В.И., Андропова И.А., Городник Г.А., Назаренко К.В., Черний Т.В. Исследование ЭЭГ-предикторов нейромедиаторной и нейроглиальной активности, особенностей перестройки межцентральных отношений мозга у пациентов с тяжелой ЧМТ. Міжнародний неврологічний журнал. 2016. 5 (83):41-54.

15. Черний В.И., Андропова И.А., Черний Т.В., Городник Г.А. Стратегия двухэтапной нейропротекции при черепно-мозговой травме и церебральном ишемическом инсульте. Медицина неотложных состояний. 2012. 7-8 (46-47):127-132.

16. Черний В.И., Кардаш А.М., Городник Г.А. Островой Е.В. Лечение отека и набухания L-лизином эсцинатом у пациентов с опухолями головного мозга. Український нейрохірургічний журнал, 2003. 3: 37-41.

17. Черний В.И., Кардаш А.М., Городник Г.А., Островой Е.Л. Применение L-лизина эсцината у пациентов с опухолями головного мозга. Матеріали III з'їзду нейрохірургів України / Під ред. Акад.. Ю.П. Зозулі. К.: вид-во Інституту нейрохірургії ім. акад.. А.П. Ромоданова АМН України, 2003: 115.

18. Черний Т. В. Андропова И.А., Черний В.И., Гурьянов В.Г. Применение метода нейросетевого моделирования для исследования эффективности нейропротекторов в острейшем периоде мозгового инсульта. Архів клінічної та експериментальної медицини. 2011.20(2): 164-167.

19. Черний Т. В. Применение метода нейросетевого моделирования для исследования электрической активности мозга человека с черепно-мозговой травмой. Український журнал екстремальної медицини імені Г. О. Можасва. 2011. 12(3): 23-33.

20. Черний Т. В., Натрус Л.В., Черний В.И., Андропова И.А., Городник Г.А., Гурьянов В.Г. Прединдикторы эффективности отдельных нейропротекторов и их сочетаний у пациентов с острой церебральной недостаточностью различного генеза, выявленные с помощью метода нейросетевого моделирования. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 2012. 1д: 582-586.

21. Черний Т.В., Натрус Л.В., Черний В.И., Андропова И.А. Исследование эффективности нейропротекторов при острой церебральной недостаточности с применением метода нейросетевого моделирования. Международный неврологический журнал. 2012. 2 (48): 124-132.

22. Черний Т.В., Андропова И.А., Черний В.И., Городник Г.А., Билошанка В.А. Оценка эффективности комплексного применения L-лизина эсцината и Тиоцетама в свете современной стратегии нейропротекции. Международный неврологический журнал. 2010. 1(31):29-37.

23. Черний Т.В., Городник Г.А., Черний В.И., Андропова И.А., Билошанка В.О. и др. Дослідження ефективності і безпеки препаратів «L-лізіну есцинат» і «Тиоцетам» у комплексному лікуванні гострої церебральної недостатності, обумовленої гострим ішемічним інсультом або черепно-мозкової травмою, на ранньому госпітальному етапі. Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. 2010.6(1):51-67.

24. Шарова Е.В. Современные возможности ЭЭГ в анализе функциональных нарушений при тяжелых повреждениях головного мозга. Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. 2009. 5(1-2): 49-58.

25. Simões AR, Neto M, Alves CS, Santos MB, Fernández-Hernández I, Veiga-Fernandes H, Brea D, Durá I, Encinas JM, Rhiner C. Damage-responsive neuro-glial clusters coordinate the recruitment of dormant

neural stem cells in Drosophila. Dev Cell. 2022 Jul 11;57(13):1661-1675.e7. doi: 10.1016/j.devcel.2022.05.015. Epub 2022 Jun 17. PMID: 35716661.

26. Rahman M, Islam M, Yamin M, Sarker M, Meem AF, Akter A, Emran TB, Cavalu S, Sharma R. Emerging Role of Neuron-Glia in Neurological Disorders: At a Glance. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2022 Aug 22;2022.

27. Lakhan S. E. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: therapeutic approaches / S. E. Lakhan, A. Kirchgessner, M. Hofer // J. transl. med. 2009. 7: 97.

REFERENCES

1. Anesteziologiya: v 5-ti t. [Anesthesiology: in 5 t.]: Avt. Per. s ukr. / Podred. chl.-korr. AMN Ukrainy, d-ramed. nauk, prof. V.I. CHerniya, d-ramed. nauk, prof. R.I. Novikovej. K.: Zdorov'ya, T5: Perspektivni napryami v anesteziologii ta intensivnii terapii 2004: 252-335. (in Ukraine).

2. Belenichev I.F., Chernij V.I., Kolesnik YU.M. i dr. Racional'naya nejroprotekciya [Rational neuroprotection]. Doneck: Izdatel' Zaslavskij A.YU., 2009: 262. (in Russian).

3. Bel'skaya G.N. Sovremennaya nejroprotekciya v kompleksnom lechenii pacientov s cerebrovaskulyarnymi zabolevaniyami [Modern neuroprotection in the complex treatment of patients with cerebrovascular diseases]. Zhurnal nevrologii i psixiatrii. S.S. Korsakova. 2021;121(10):117-122. (in Russian).

4. Vinogradova A.V., Tuchina O.P. Rol' reaktivnoj gl'ii v modulyacii nejro- i sinaptogeneza in vitro [Tuchina O.P. The role of reactive glia in the modulation of neuro- and synaptogenesis in vitro]. Molekulyarnaya medicina. 2021; 19 (6): 59-64. <https://doi.org/10.29296/24999490-2021-06-10>. (in Russian).

5. Gorodnik G.A. Patogenez oteka-nabuhaniya golovnogogo mozga i obosnovanie optimal'noj farmakoterapii prityazheloj cherepno-mozgovoj travme (kliniko-eksperimental'noe issledovanie) [The

pathogenesis of edema-swelling of the brain and the rationale for optimal pharmacotherapy in severe traumatic brain injury (clinical and experimental study)]. Dissertatsiya na soiskanie uchynonj stepeni doktora medicinskih nauk po special'nosti 14.03.04 – patologicheskaya fiziologiya. Doneckij nacional'nyj medicinskij universitetim. M. Gor'kogo M0Z Ukrainy, Doneck, 2010: 216. (in Russian).

6. Gorodnik G.A., Nazarenko K.V., Andronova I.A., Biloshapka V.A., Gorodnik K.G., Andronova M.A. Medicinskaya ekspertnaya sistema dlya individual'noj korrekcii intensivnoj terapii u pacientov otdelenij neirohirurgicheskoy intensivnoj terapii i nevrologii [Medical expert system for individual correction of intensive care in patients of neurosurgical intensive care and neurology departments]. Zhurnal «Vestnik neotlozhnoj i vosstanovitel'noj hirurgii». 2022.7(3): 56-67. (in Russian).

7. Nejroprotekcija i nejroplastichnost' [Neuroprotection and neuroplasticity]. Monografiya. K.: OOO «Poligrafplyus», 2014: 512. (in Russian).

8. Ostrova I. V., Avrushchenko M. SH., Golubev A. M., Golubeva N. V. Rol' mozgovogo nejrotroficheskogo faktora BDNF i ego receptora TrkB v ustojchivosti neuronov gippokampa k ishemii-reperfuzii (eksperimental'noe issledovanie) [The role of the brain neurotrophic factor BDNF and its receptor TrkB in the resistance of hippocampal neurons to ischemia-reperfusion (experimental study)]. GENERAL REANIMATOLOGY, 2018; 14 (6):41-50. (in Russian).

9. Ostrovaya T.V., Chernij V.I., Andronova I.A. Issledovanie nejroprotektornyh svojstv preparata L-lizina escinat [Investigation of neuroprotective properties of the drug L-lysine escinate]. Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal. 3(19), 2008:41-48. (in Russian).

10. Parfenov V.A. Ispolzovanie L-lizina escinata pri zabolevaniyah central'noj nervnoj sistemy [The use of L-lysine escinate in diseases of the central nervous system].

Nevrologiya, nejropsihiatriya, psihosomatika. 2011. 3(4):99-102. (in Russian).

11. Patlaj N. I., Sotnikov E. B., Tuchina O. P. Rol' mikroglial'nyh citokinov v modulyacii nejrogeneza vo vzrosлом mozge. Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij [The role of microglial cytokines in the modulation of neurogenesis in the adult brain. International Journal of Applied and Fundamental Research]. Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij. 2020. 5: 15–23. DOI: 10.17513/mjpf.13062. (in Russian).

12. Stepanov A.S., Akulinin V.A., Mycik A.V., Stepanov S.S., Avdeev D.B. Nejro-glio-sosudistye komplekсы golovnogogo mozga posle ostroj ishemii [Neuro-glio-vascular complexes of the brain after acute ischemia]. General reanimatology. 2017;13(6):6-17. (in Russian).

13. Chernij V.I. i dr. Primenenie preparata L-lizina escinat v neirohirurgii, nevrologii, travmatologii i ortopedii [The use of the drug L-lysine escinate in neurosurgery, neurology, traumatology and orthopedics]. K., 2004: 33. (in Russian).

14. Chernij V.I., Andronova I.A., Gorodnik G.A., Nazarenko K.V., Chernij T.V. Issledovanie EEG-prediktorov nejromediatornoj i nejroglial'noj aktivnosti, osobennostej perestrojki mezhcentral'nyh otnoshenij mozga u pacientov s tyazhelej CHMT [Study of EEG predictors of neurotransmitter and neuroglial activity, features of the restructuring of the brain's intercentral relationships in patients with severe TBI]. Mizhnarodnij nevrologichnij zhurnal. 2016. 5 (83):41-54. (in Russian).

15. Chernij V.I., Andronova I.A., Chernij T.V., Gorodnik G.A. Strategiya dvuhetapnoj nejroprotekcii pri cherepno-mozgovej travme i cerebral'nom ishemicheskom insul'te [Strategy of two-stage neuroprotection in traumatic brain injury and cerebral ischemic stroke]. Medicina neotlozhnyh sostoyanij. 2012. 7-8 (46-47):127-132. (in Russian).

16. Chernij V.I., Kardash A.M., Gorodnik G.A. Ostrovoy E.V. Lechenie i

nabuhaniya L-lizinom escinatom u pacientov s opuholyami golovnogogo mozga [Лечение отека и набухания L-лизинном эсцинатом у пациентов с опухольми головного мозга]. *Ukrains'kij nejrohirurgichnij zhurnal*, 2003. 3: 37-41. (in Russian).

17. Chernij V.I., Kardash A.M., Gorodnik G.A., Ostrovoj E.L. Primenenie L-lizina escinata u pacientov s opuholyami golovnogogo mozga [L-lysine escinate in patients with brain tumors]. *Materiali III z'izdunejrohirurgiv Ukraïni / Pidred. Akad.. YU.P. Zozuli. K.: vid-vo Institut unejrohirurgiiim. akad.. A.P. Romodanova AMN Ukraïni*, 2003: 115. (in Russian).

18. Chernij T. V. Andronova I.A., Chernij V.I., Gur'yanov V.G. Primenenie metoda nejrosetevogo modelirovaniya dlya issledovaniya effektivnosti nejroprotektorov v ostrejšem periode mozgovogo insulta [Application of the neural network modeling method to study the effectiveness of neuroprotectors in the acute period of cerebral stroke]. *Arhiv klinichnoï ta eksperimental'noï medicini*. 2011.20(2): 164-167. (in Russian).

19. Chernij T. V. Primenenie metoda nejrosetevogo modelirovaniya dlya issledovaniya elektricheskoy aktivnosti mozga cheloveka s cherepno-mozgovoy travmoj [Application of the neural network modeling method to study the electrical activity of the human brain with traumatic brain injury]. *Ukrains'kij zhurnal ekstremal'noï medicini imeni G. O. Mozhayeva*. 2011. 12(3): 23-33. (in Russian).

20. Chernij T. V., Natrus L.V., Chernij V.I., Andronova I.A., Gorodnik G.A., Gur'yanov V.G. Prediktory effektivnosti ot del'nyh nejroprotektorov i ih sochetanij u pacientov s ostroj cerebral'noj nedostatochnost'yu u razlichnogo geneza, vyyavlennye s pomoshch'yu metoda nejrosetevogo modelirovaniya [Predictors of the effectiveness of individual neuroprotectors and their combinations in patients with acute cerebral insufficiency of various origins, identified using the neural network modeling method]. *Bil'*,

znebolyuvannya i intensivna terapiya. 2012. 1d: 582-586. (in Russian).

21. Chernij T.V. Natrus L.V., Chernij V.I., Andronova I.A. Issledovanie effektivnosti nejroprotektorov pri ostroj cerebral'noj nedostatochnosti s primeneniem metoda nejrosetevogo modelirovaniya [Исследование эффективности нейропротекторов при острой церебральной недостаточности с применением метода нейросетевого моделирования]. *Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal*. 2012. 2 (48): 124-132. (in Russian).

22. Chernij T.V., Andronova I.A., Chernij V.I., Gorodnik G.A., Biloshapka V.A. Ocenka effektivnosti kompleksnogo primeneniya L-lizina escinata i Tiocetama v svete sovremennoj strategii nejroprotekcii [Evaluation of the effectiveness of the combined use of L-lysine escinate and Thiocetam in the light of modern neuroprotection strategy]. *Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal*. 2010. 1(31):29-37. (in Russian).

23. Cherniy T.V., Gorodnik G.A., Cherniy V.I., Andronova I.A., Biloshapka V.O. i dr. Doslidzhennya y effektivnosti i bezekipreparativ «L-lizinu escinat» i «Tiocetam» u kompleksnomu likuvanni gostroi cerebral'noi nedostatnosti, obumovlennoi gostrim ishemichim insultom abo cherepno-mozkovoï travmoyu, na rann'omu gospi tal'nomu etapi [Study of the effectiveness and bezeka of the drugs "L-lysine escinate" and "Thiocetam" in the complex treatment of acute cerebral insufficiency caused by acute ischemic stroke or traumatic brain injury, at an early Hospital stage]. *Nejronauki: teoretichni ta klinichni aspekti*. 2010.6(1):51-67. (in Russian).

24. Sharova E.V. Sovremennye vozmozhnosti EEG v analize funktsional'nyh narushenij pri tyazhelyh povrezhdeniyah golovnogogo me zga [Modern EEG capabilities in the analysis of functional disorders in severe brain injuries]. *Nejronauki: teoretichni ta klinichni aspekti*. 2009. 5(1-2): 49-58. (in Russian).

25. Simões AR, Neto M, Alves CS, Santos MB, Fernández-Hernández I, Veiga-Fernandes H, Brea D, Durá I, Encinas JM, Rhiner C. Damage-responsive neuro-glia clusters coordinate the recruitment of dormant neural stem cells in *Drosophila*. *Dev Cell*. 2022 Jul 11;57(13):1661-1675.e7. doi: 10.1016/j.devcel.2022.05.015. Epub 2022 Jun 17. PMID: 35716661.

26. Rahman M, Islam M, Yamin M, Sarker M, Meem AF, Akter A, Emran TB, Cavalu S, Sharma R. Emerging Role of Neuron-Glia in Neurological Disorders: At a Glance. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2022 Aug 22;2022.

27. Lakhan S. E. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: therapeutic approaches / S. E. Lakhan, A. Kirchgessner, M. Hofer // *J. transl. med.* 2009. 7: 97.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Городник Георгий Анатольевич

- ФГБОУ ВО ДонГМУ, кафедра анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО:
- доктор мед. наук
- профессор
- заведующий кафедрой

Андропова Ирина Анатольевна

- ГОУ ВПО «ДОННМУ им.М.Горького», кафедра анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО, доцент кафедры
- кандидат медицинских наук
- старший научный сотрудник.
- e-mail: irina.andronowa2011@yandex.ru
- Телефон (для связи): +7(949)336-13-57

Билошапка Виталий Алексеевич.

- ГОУ ВПО «ДОННМУ им.М.Горького», кафедра анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО, доцент кафедры
- кандидат медицинских наук
- e-mail: vitaliybiloshapka@gmail.com
- Телефон (для связи): +79493356506

Герасименко Александр Сергеевич

- врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и интенсивной терапии (без коек), Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение
- e-mail; gerasimenko_a_s@mail.ru;
- Телефон (для связи) +7949 8063883.

Ребковец Ирина Ивановна

- врач-анестезиолог-реаниматолог отделения нейрохирургической интенсивной терапии, Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение
- кандидат медицинских наук
- Телефон (для связи) +7(949)382-71-01